

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie
Neuropathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Erwin WILDI

PARTICULARITES HISTOLOGIQUES DES METASTASES CEREBELLEUSES DU CARCINOME BRONCHIQUE A CELLULES EN GRAINS D'AVOINE

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine —

par
Claude GROUX
—
de
GENEVE

Thèse No 3694

1478

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pathologie
Neuropathologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Erwin WILDI

PARTICULARITES HISTOLOGIQUES DES METASTASES CEREBELLEUSES DU CARCINOME BRONCHIQUE A CELLULES EN GRAINS D'AVOINE

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Claude GROUX

de

GENEVE

Thèse No 3694

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La Faculté de Médecine, sur le préavis du professeur Erwin Wildi, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 août 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3694



Que le Professeur E. Wildi veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance sincère pour l'enseignement qu'il m'a donné pendant mes études médicales, pour les conseils qu'il m'a prodigués de même que le temps qu'il a bien voulu me consacrer pendant l'élaboration de ce travail. Je tiens aussi à remercier vivement le personnel du laboratoire de neuropathologie pour leur disponibilité et leur précieuse collaboration.

A MES PARENTS

Particularités histologiques des métastases cérébelleuses du carcinome bronchique à cellules en grains d'avoine

par CLAUDE GROUX

DÉPARTEMENT UNIVERSITAIRE DE PATHOLOGIE,
DIVISION DE NEUROPATHOLOGIE,
HÔPITAL CANTONAL DE GENÈVE

Lorsqu'elles occupent le cervelet, les métastases du carcinome du poumon à petites cellules peuvent subir une transformation histologique, inexistante pour les métastases d'autre origine: les *palissades*. Ce terme est utilisé en histopathologie dans un sens précis. Il s'applique à un arrangement très particulier des cellules d'un groupe restreint de tumeurs dont les noyaux tendent à se grouper parallèlement de façon rythmique (fig. 1). C'est presque exclusivement dans les tumeurs nerveuses qu'on les rencontre, gliomes, médulloblastomes et neuroblastomes pour le système nerveux central, schwannomes et neuroblastomes pour le système nerveux périphérique, carcinoïdes, mélanomes (voire léiomyomes non définitivement acceptés comme neurogènes).

A ces dernières, nous allons essayer de démontrer qu'il y a lieu d'ajouter le *carcinome pulmonaire à cellules en grains d'avoine*, notamment en ce qui concerne ses métastases intracrâniennes. L'origine neuroectodermique de cette tumeur apparaît de plus en plus vraisemblable par l'accumulation de documents a) *biochimiques* (catécholamines), b) *hormonaux* (ex. syndrome de Schwartz-Bartter) et c) *ultrastructuraux* (grains de neurosécrétion), de sorte qu'on est porté à l'inclure dans le groupe des *apudomes* (voir discussion).

Lors de l'examen systématique des métastases cérébrales et notamment cérébelleuses de cette tumeur bronchique, les palissades ressortent avec une fréquence si élevée qu'il ne peut s'agir d'un artifice. Elles représentent en outre un argument morphologique original qui vient s'ajouter à nos connaissances actuelles pour étayer l'hypothèse d'une parenté embryologique avec les autres tumeurs dérivées de la crête neurale.

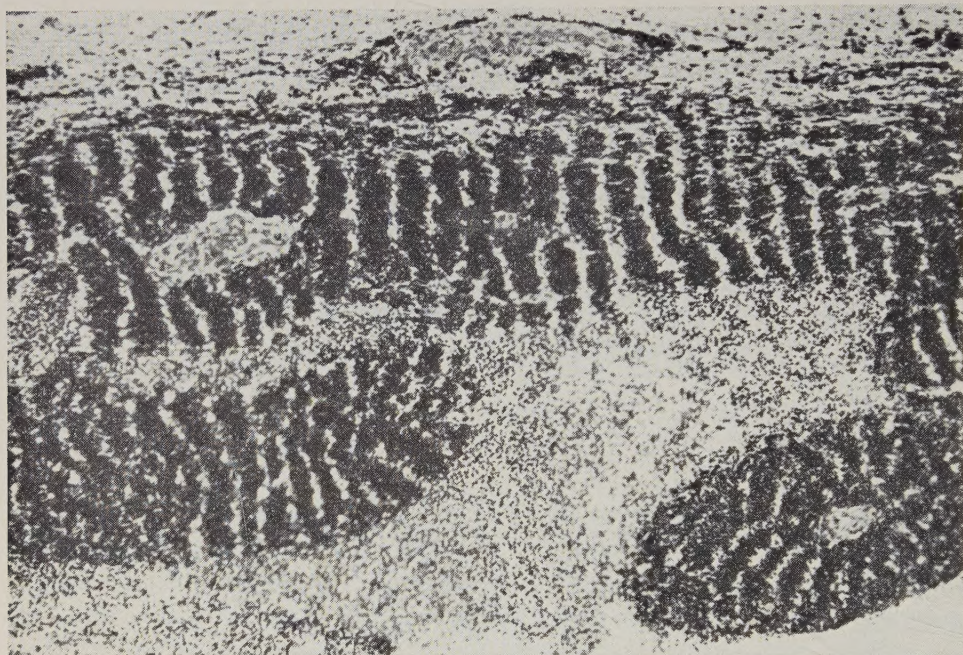


Fig. 1 A. 821/65 Métastase cérébelleuse. Celloidine, Nissl, $16\times$. En haut, couche moléculaire. — Parallélisme net des palissades occupant la couche granulaire, orientation radiaire péri-vasculaire (en bas, à droite, cf. fig. 2). Noyaux pyknotiques dans la nécrose.

Recherche personnelle

Le matériel se monte à 28 cas de carcinome bronchique à petites cellules (en grains d'avoine) dans lesquels l'autopsie a toujours compris la vérification de la totalité des organes. Après formolage, le cerveau est examiné en tranches vertico-frontales, le cervelet en tranches horizontales, sur lesquelles sont repérés le nombre, la taille et la localisation des métastases. Les prélèvements destinés à l'examen histologique, constitués pour la plupart de tranches topographiques, sont enrobés en celloidine. Les préparations, de $15\ \mu$ d'épaisseur en moyenne, sont traitées par les colorations neuropathologiques habituelles, auxquelles est ajoutée l'imprégnation métallique de la réticuline. Pour des raisons techniques, il est évident qu'il n'a pas été possible de pratiquer des sections en série de toutes les lésions. Cette méthode d'examen est appliquée dans tous les cas avec la même technique.

Tous les cerveaux de la série sont porteurs de foyers tumoraux secondaires cérébelleux et, à l'exception d'un seul, cérébraux. Ils sont subdivisés en deux groupes de 14 cas, selon que leurs métastases montrent une disposition palissadique (*groupe A*) ou non (*groupe B*).

1. *Epidémiologie*

La prédominance masculine (24 hommes et 4 femmes) va de soi puisqu'il s'agit de tumeurs pulmonaires encore actuellement plus répandues dans le sexe masculin. Cette relation de 6/1 est très peu différente de celle de 5/1 rapportée par *Takita* (1973).

L'âge des patients se situe entre 51 et 76 ans (âge moyen de 63,6), constatation concordant avec la littérature.

2. *Clinique*

Les symptômes de l'affection sont ceux rencontrés habituellement: toux, dyspnée, hémoptysie, perte de poids, anorexie et troubles neurologiques déficitaires. Chez aucun patient des deux groupes n'est décelé un syndrome primitivement endocrinien ou une sécrétion tumorale ectopique. Il y a là une discordance avec l'abondance des cas publiés ayant présenté un syndrome hormonal (voir discussion) mais il faut signaler que cette recherche n'a pas été pratiquée systématiquement pour les cas les plus anciens de la collection. Une amyotrophie est observée seulement une fois; aucune autre manifestation paranéoplasique n'est relevée, par exemple la soi-disant dégénérescence cérébelleuse. Dans une série de 44 cas d'atrophie vermineuse, *Stork* (1967) décrit 17 patients porteurs d'une tumeur maligne, la plupart du temps pulmonaire. Cependant, pour la plupart d'entre eux, il retrouve des antécédents d'éthylisme dans l'anamnèse, de sorte qu'il considère que l'atteinte cérébelleuse est à rapporter à l'alcoolisme chronique et non pas à la néoplasie. Dans les 28 vérifications anatomiques de notre série, elle est inexistante.

Un syndrome cérébelleux a été noté une fois dans le groupe A, deux fois dans le groupe B. Les autres manifestations neurologiques (confusion, hémiparésie ou plégie, crise comitiale, coma) sont observées dans les 2 groupes, cependant moins souvent dans le groupe B, ce qui correspond à l'importance moindre du nombre et de la taille des métastases cérébrales et cérébelleuses (voir ci-dessous). La durée d'évolution, à partir du moment du diagnostic de l'affection pulmonaire, diffère sensiblement entre les deux groupes (tableau 1). Il semble qu'elle soit plus longue dans le groupe porteur de palissades, sauf pour les rares cas de survie prolongée, ce qui est comparable aux autres séries de la littérature (*Salzer*, 1975: moins 1% à 5 ans).

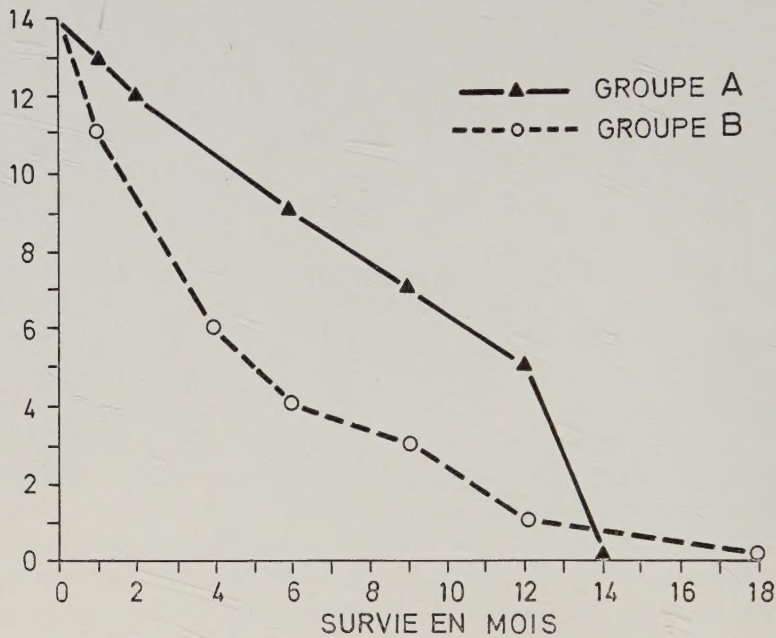
3. *Anatomo-pathologie*

Macroscopie

La distribution des métastases extracérébrales, ganglionnaires et hépatiques, est semblable à ce qui est connu (*Takita*, 1973). Pour les localisations pulmo-

Tableau 1

NOMBRE DE CAS



naires et surrénaliennes, les taux diffèrent de ceux de cet auteur, mais sont comparables entre nos deux groupes (tableau 2). Le siège des métastases intracrâniennes diffère sensiblement entre eux (tableau 3). A une seule exception près dans le groupe A, tous les cas sont porteurs de métastases à la fois intra-

Tableau 2

Localisations extracrâniennes des métastases	Groupe A (14 cas)		Groupe B (14 cas)		Takita (1973)
		%		%	%
Ganglions lymphatiques	12	85	12	85	94,8
Foie	9	64,2	7	50	69
Poumons	6	42,8	6	42,8	27,2
Surrénales et reins	5	35,7	7	50	42
Os, peau, région gastro-intestinale	3	21,4	8	57,14	32,3
Pancréas	2	14,2	4	28,5	68,7
Autres	5	35,7	4	28,5	

Tableau 3

Siège intracrânien des métastases	Groupe A	Groupe B*
Cerveau et cervelet	13	9
Uniquement cerveau	1	0
Uniquement cervelet	0	5
Cas	14	14

*Dans 3 cas, il y a aussi une carcinomatose méningée.

cérébelleuses et intrahémisphériques. L'atteinte exclusivement cérébelleuse est plus fréquente dans le groupe B. Dans le groupe A, le nombre des métastases cérébelleuses est dans la grande majorité des cas très supérieur à un, leur taille souvent volumineuse et leur croissance périphérique plus infiltrative que dans le groupe B. Dans ce dernier, si la dispersion topographique se superpose à celle du groupe A, il y a néanmoins des différences: 11 cas n'ont qu'une seule métastase, 2 en montrant deux et seulement 1 en contient de multiples, généralement de petite taille et de croissance expansive (tableau 4). La surface du tissu tumoral analysable variant donc entre les 2 groupes, obligatoirement restreinte

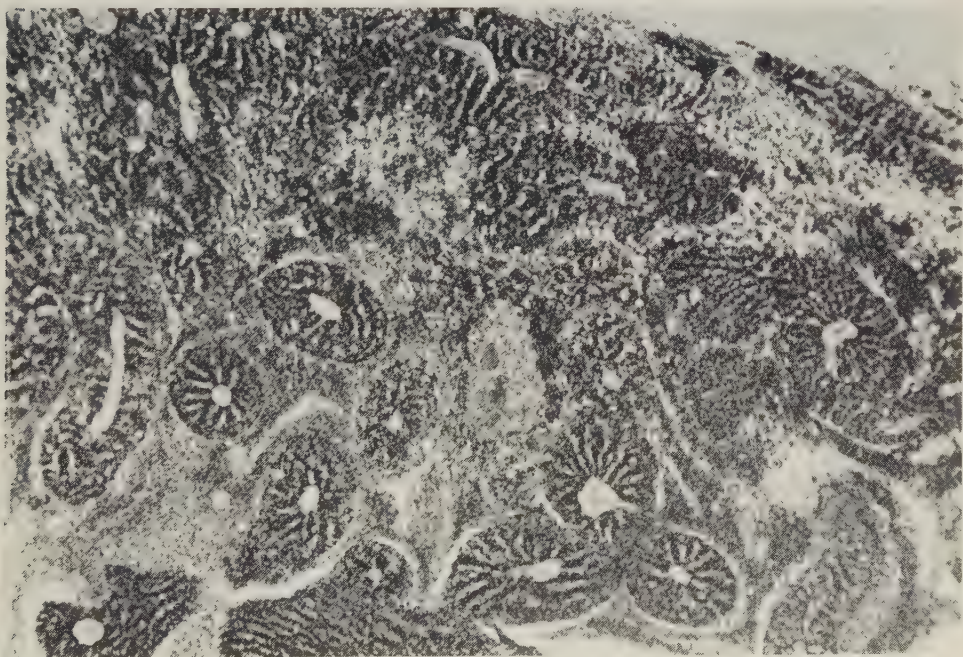


Fig. 2 A. 821/65 Métastase cérébelleuse. Celloïdine, Nissl, 6,3 μ . Palissades orientées radiairement autour des vaisseaux, s'interrompant brusquement en regard de la nécrose.

lorsqu'il n'y a qu'une seule métastase, peut jouer un rôle dans nos résultats, mais on pourrait aussi considérer qu'il s'agit d'un phénomène en rapport direct avec la nature propre de la tumeur.

Microscopie

Les palissades sont constituées par les noyaux allongés des cellules tumorales empilés les uns contre les autres, séparés par des bandes claires anucléées. Elles sont parallèles et leur longueur est variable. Les espaces clairs qui les séparent

Tableau 4

<i>Groupe A</i>				
Autopsie	Sexe	Age	Nombre et taille des métastases	
505/60	H	56 ans	plusieurs	volumineuses
821/65	F	58	isolée	volumineuse
995/66	H	68	plusieurs	petites
425/67	H	68	plusieurs	variable
632/69	H	66	plusieurs	variable
247/70	H	71	plusieurs	petites
105/71	H	61	plusieurs	variable
153/71	H	68	plusieurs	miliaires
597/72	H	60	plusieurs	variable
1046/73	H	53	plusieurs	petites
625/72	H	57	isolée	petite
225/74	F	76	plusieurs	variable
569/74	H	65	plusieurs	petites
690/75	H	65	isolée	petite

Mode d'expansion:

- infiltratif (6)
- expansif (7)
- mixte (1)

Groupe B

757/55	F	61 ans	isolée	petite
475/56	H	60	isolée	petite
709/56	H	56	isolée	petite
700/62	H	52	isolée	moyenne
99/64	H	65	isolée	moyenne
115/65	H	70	deux	petites
196/65	H	62	isolée	petite
1039/70	H	67	isolée	petite
548/72	H	76	isolée	moyenne
529/73	F	52	deux	volumineuse (opérée), petite
551/74	H	70	isolée	petite
470/74	H	72	isolée	volumineuse
162/75	H	51	isolée	volumineuse
375/75	H	63	plusieurs	volumineuses

Mode d'expansion:

- expansif (9)
- infiltratif (3)
- mixte (2)

se répètent selon le même rythme, donnant une image caractéristique (fig. 1). Toutefois ce parallélisme n'est pas constant, puisque les palissades peuvent s'orienter radiairement autour des vaisseaux (fig. 2). Elles ne sont pas le résultat d'une compartimentation par du tissu mésenchymateux comme le démontre l'absence de réticuline, mais correspondent selon toute probabilité au cytoplasme des cellules tumorales; les autres structures telles que rosettes et canalicules, que quelques auteurs signalent dans la tumeur primitive et ses métastases ne sont retrouvées que rarement dans la série examinée. Nous accordons une grande importance au fait qu'aucune des tumeurs primitives ni aucune des métastases extracérébrales ne contient de palissades. Habituellement, c'est à la périphérie du nodule tumoral que les palissades sont les plus évidentes. Cette constatation concorde avec celle d'*Evans* (1966) qui, ne considérant que ce qui se passe hors du système nerveux central, remarque la situation marginale des palissades, que la tumeur soit primitive ou métastatique. Elles se rencontrent plus fréquemment dans la substance grise que dans la blanche et les méninges et, en ce qui concerne la première, surtout dans la couche moléculaire (tableau 5). Comme elles ne sont pas plus souvent présentes lorsque la nécrose est accentuée que lorsqu'elle manque, on ne peut pas établir d'analogie avec la disposition périnécrotique un peu comparable des cellules des gliomes malins. Elles ne dépendent non plus de réactions particulières du tissu péri tumoral, lesquelles ne se distinguent pas de celles décrites par *Russell et Rubinstein* (1971) puis *France* (1975): zone d'œdème, gliose réactionnelle avec parfois prolifération d'astrocytes, infiltration inflammatoire discrète.

D'un cas à l'autre, leur abondance et leur netteté sont très variables; elles vont jusqu'à occuper la plus grande surface de la lésion ou au contraire restent circonscrites à un ou deux endroits seulement.

Tableau 5

Topographie des palissades (Groupe A)	
<i>Cervelet</i>	
Substance grise: — couche moléculaire	12
— couche granulaire	7
— les deux ensemble	5
Substance blanche	4
Méninges	3
<i>Cerveau</i>	
Ecorce pariétale	2
Ecorce frontale	2
Ecorce temporale	1
Noyau caudé	1
Hypothalamus	1*

* Dans ce cas, l'histologie des métastases cérébelleuses n'a pas été faite.

Bensch et coll. (1968) mentionnent que, dans ce type de tumeur comme dans les tumeurs carcinoïdes, on trouve des mastocytes au voisinage des cellules tumorales, ce que nous n'avons pas observé bien que les granulations de ces cellules ressortent de manière très précise par leur métachromasie à la coloration de Nissl. A ce sujet, il est à noter que nous ne voyons quasiment jamais dans les tumeurs du parenchyme cérébral, primitive ou secondaire, de mastocytes qui sont pourtant fréquents autour de l'épiphyse et de l'hypophyse.

Les 7 cas qui ont des palissades dans leurs métastases cérébrales aussi, n'en ont que dans une seule d'entre elles. Le fait qu'un cas isolé soit porteur de palissades dans une métastase hypothalamique, montre que l'origine embryologique des formations hémisphériques considérées (diencéphale, télencéphale) n'est pas déterminante. Dans le groupe B, aucune métastase cérébrale n'a de palissades.

Palissades sous-épendymaires de la corne temporale du ventricule latéral au cours du développement normal

Dans 16 cerveaux d'enfants et de jeunes adultes extraits de la collection existent des palissades qui ont une très grande similitude morphologique avec celles traitées ici et peuvent être considérées comme leur équivalent physiologique. Elles sont toutes situées entre l'épendyme et le noyau amygdalien, sans qu'il soit possible de préciser de laquelle de ces formations elles proviennent. Certains indices toutefois nous font penser qu'elles se développent à partir d'hypendymocytes. Dans la majorité des cas, elles sont orientées perpendiculairement à l'épendyme, dans d'autres cette disposition est moins régulière mais toujours il y a juxtaposition d'au moins 3 à 4 piles de cellules (fig. 3). Ayant une prédominance masculine nette, cet état tend à disparaître dans la période adulte, puisque le sujet le plus âgé de la série étudiée a 22 ans (tableau 6).

En parcourant la littérature sur l'embryologie de cette région, nous ne les avons pas trouvées signalées par *Ramon y Cajal* (1911) dans son chapitre con-

Tableau 6

Répartition des cas porteurs de palissades physiologiques (âge et sexe)

Age	Sexe		Nombre de cas
	fémiaïn	masculin	
Jusqu'à 4 mois	4	5	9
De 20 mois à 4 ans		4	4
De 14 ans à 22 ans	1	2	3
Total	5	11	16

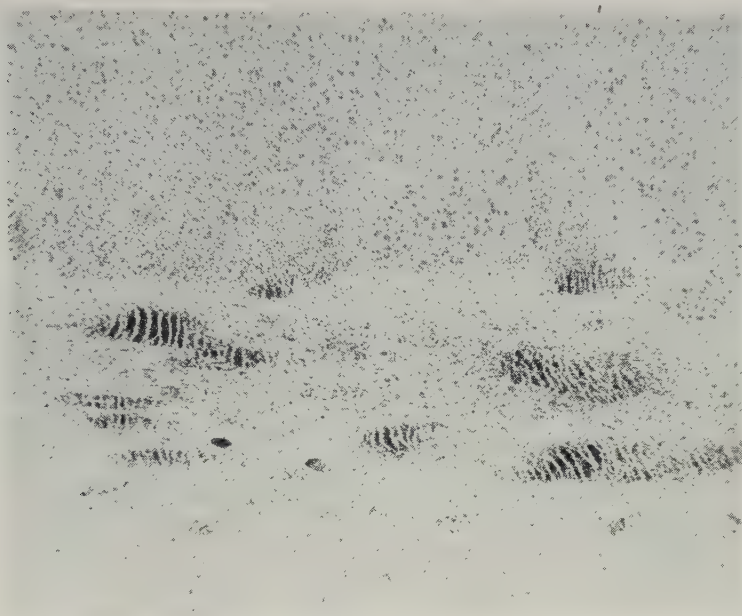


Fig. 3 A. 560/65 Nouveau-né féminin, Celloïdine, Nissl, 58 $\times$. Disposition palissadique de même orientation dans tous les ilots allongés de cellules proches de l'épendyme de la corne temporale du ventricule. En haut, noyau amygdalien.

cernant l'épendyme de la corne temporale, ni dans la description de *Lazorthes* (1955) des petites malformations et des modifications histologiques possibles de cette région.

Discussion

L'histogenèse des palissades a donné lieu depuis longtemps à des hypothèses peu satisfaisantes, quel que soit le tissu où elles se rencontrent. Par exemple, *Pick* (1912) imagine un système dans lequel elles n'apparaissent que sur certains plans de section. *Francini* (1920) pense qu'à l'origine de ces structures, existe un processus de division cellulaire dans une orientation particulière. *Lauche* (1925) pour qui «l'arrangement palissadique, considéré sous un angle très large, est une structure rythmique qui a la propriété de se succéder dans l'espace de manière très régulière», émet une thèse différente, selon laquelle cette disposition proviendrait de la division simultanée d'un petit nombre de cellules, ce qui reste, pensons-nous, à démontrer. A ce sujet, nous constatons, dans tous les cas où l'autopsie est suffisamment précoce pour que le tissu examiné contienne encore des mitoses, que celles-ci ne se font pas simultanément côte à côte mais sont dispersées sans ordre apparent, dans un territoire plus

ou moins circonscrit, comme dans toutes les autres métastases ou tumeurs malignes (fig. 4).

Il est bien connu que parmi les tumeurs dérivant de la crête neurale les schwannomes montrent une disposition palissadique caractéristique. En culture de tissus, des palissades sont décrites par *Rubinstein* (1976) sur des gaines nerveuses tumorales chez le rat, *Vandeveld* (1976) sur des cellules de racines nerveuses chez le chien, et *Takeuchi* et coll. (1973) sur des neurinomes humains. Ces derniers constatent que les palissades sont plus fréquentes lorsque l'origine de la tumeur est rachidienne. En concordance avec l'hypothèse de *Lauche* (1925), ils remarquent aussi qu'elles se rencontrent dans les zones d'intense activité mitotique. Parmi les 3 types qu'ils décrivent (cellules étoilées, fusiformes et multinucléées), ce sont ces dernières, dont les noyaux au nombre de 20 à 30, d'abord disposés en bouquet dans la cellule, vont s'aligner, puis par division, en produire de nouvelles dont la tendance très nette est de rester au contact les unes avec les autres et de constituer ainsi des palissades.

Murray et *Stout* (1940), dont les travaux sur les cultures de neurinomes sont devenus classiques, mentionnent déjà cette tendance des cellules à rester

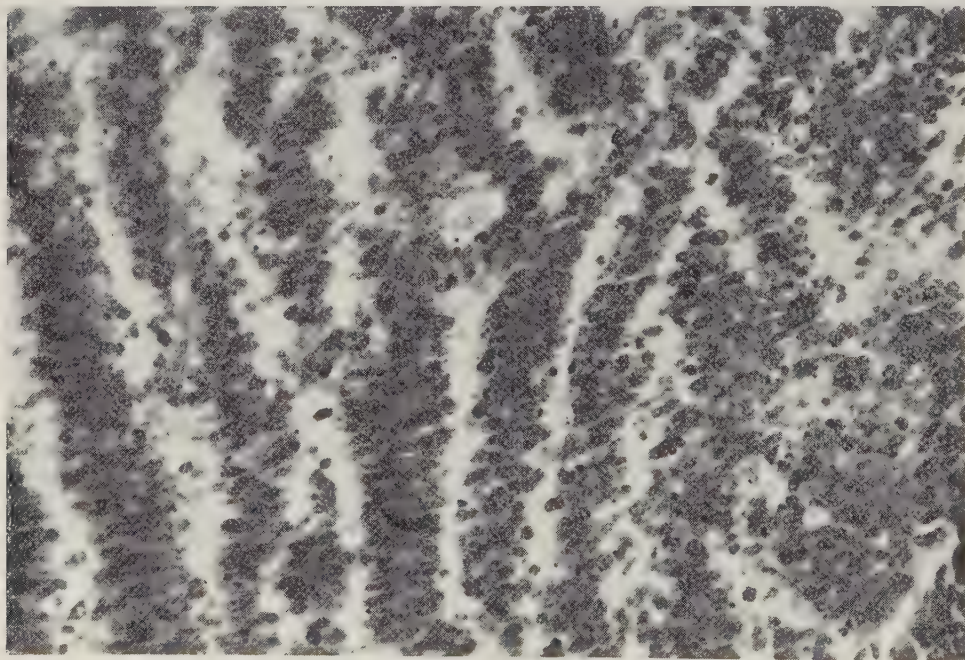


Fig. 4 A. 821/65 Métastase cérébelleuse. Celloïdine, Nissl, 40 $\times$. Noyaux en piles d'assiettes séparés par des bandes claires correspondant à leurs protoplasmes. Nombreuses mitoses dispersées sans système.

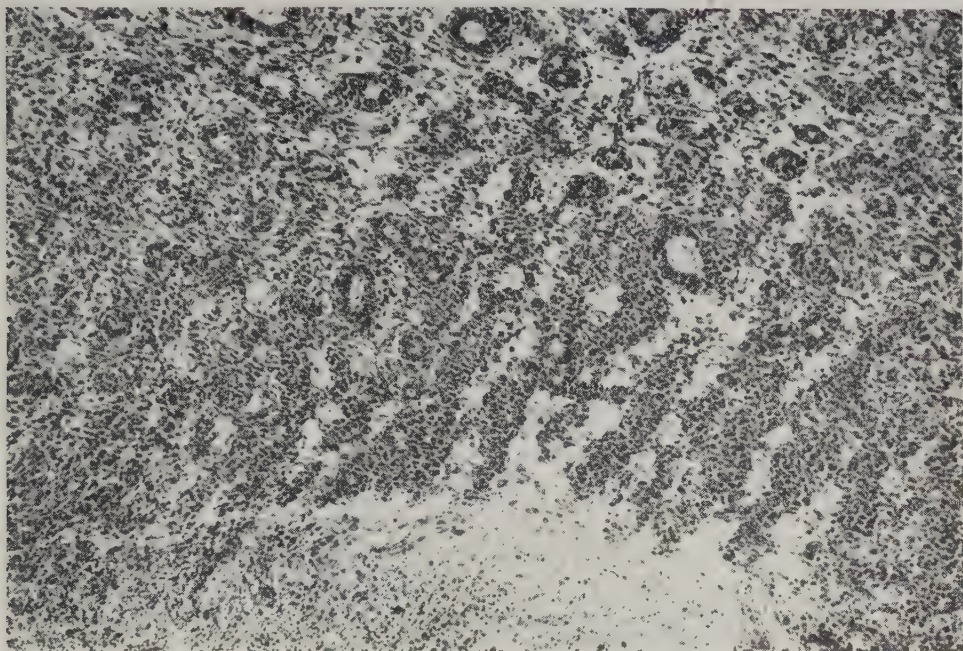


Fig. 5 A. 425/67 Métastase cérébelleuse. Celloïdine. Nissl, 16 $\times$. *Pseudopalissades* par entassement périvasculaire de cellules tumorales, objectivant certaines *structures préexistantes*. (A d'autres endroits, ce cas est porteur de palissades vraies.)

proches les unes des autres après leur division. Dans des neurinomes acoustiques, spinaux et des neurofibromes, *Osami Kubo* et coll. (1976) décrivent 4 types de cellules, rencontrées avec une fréquence plus ou moins grande : multinucléées, arrondies, fibroblastiques et fusiformes. Ce sont ces dernières et non les multinucléées qui seraient à l'origine des palissades. *Altmann* (1975) décrit dans le détail l'organisation gliale de la couche moléculaire du cervelet du rat, où les prolongements des cellules de Bergmann, qui ont toutes la même orientation perpendiculaire à la surface de l'écorce que les arborisations dendritiques des cellules de Purkinje, constituent déjà à l'état normal un arrangement palissadique caractéristique. En ce qui concerne le système nerveux central, *Zülch* (1956) pense que certaines palissades sont dues à une orientation donnée aux cellules tumorales par ces *structures préexistantes*, notamment au niveau du cervelet. La fréquence élevée des palissades dans la couche moléculaire de nos cas pose le problème de ces structures préexistantes et des vaisseaux perforants pouvant orienter les cellules tumorales (fig. 5) de sorte que les palissades ne dépendraient pas uniquement de la biologie propre de la tumeur. Mais le rôle du substratum envahi par le carcinome doit être relégué au second plan

par le fait que la couche granulaire en montre aussi dans un nombre non négligeable de cas de même que les méninges où aucun appareil neural ou glial n'entre en ligne de compte (tableau 5). En conclusion, les structures préexistantes ne peuvent pas intervenir de manière déterminante dans la formation des palissades de la tumeur considérée ici.

Particularités du carcinome pulmonaire à petites cellules

a) Histologie

Elle a été bien étudiée. *Liebow* (1952) en décrit les composants: cellules fortement basophiles, structure dense réticulée du noyau, dimension et forme ressemblant beaucoup à celles des lymphocytes. Pour *Hattori* et coll. (1972), deux catégories de cellules forment la population tumorale: les unes ont des noyaux hyperchromatiques et un cytoplasme peu développé, les autres au contraire des noyaux clairs et un protoplasme abondant; la proportion de ces deux types varie d'un cas à l'autre avec un polymorphisme qui peut être marqué: cellules fusiformes, polygonales ou lymphocytoïdes. En ce qui concerne le mode d'expression histologique particulier de ce carcinome, *Azzopardi* (1959) ainsi que *Bensch* et coll. (1968), puis *Hattori* et coll. (1972) insistent sur l'arrangement en bancs, rubans, rosettes et pseudo-rosettes, tubules, acinus, canalicules et enfin *palissades*¹.

En microscopie électronique, *Bensch* et coll. (1968) font une constatation qui vient étayer fortement l'origine neurale de cette tumeur, en notant la présence de *granules de type neurosécrétoire* dont le diamètre oscille entre 300 et 2000 Å. En microscopie optique, ces particules, presque identiques à celles bien connues des tumeurs carcinoïdes, confèrent à la cellule une argentaffinité qui est proportionnelle à leur quantité. Dans une série de 22 cas, les mêmes auteurs les ont trouvées dans une proportion d'une cellule sur six, taux comparable à celui donné pour les carcinoïdes, aussi indiqué par *Stoebner* (1967).

Concentrés dans des excroissances cytoplasmiques, ces granules existent à la fois dans la tumeur primitive et ses métastases. Comme on ne les a encore jamais observés dans d'autres cancers bronchiques (épidermoïde, adéno-carcinome, carcinome mixte ou anaplasique à grandes cellules), on admet actuellement qu'ils sont le lieu de stockage de la sérotonine et aussi d'autres amines et hormones polypeptidiques.

¹ L'iconographie du travail d'Azzopardi ne montre pas des palissades aussi bien formées que celles de nos cas.

b) Relations avec les carcinoïdes

Dans sa description des «glandes parocrines à cellules claires», *Feyrter* (1953) pense que le carcinoïde intestinal dérive d'éléments entérochromaffines. Comme ceux-ci sont aussi rencontrés dans le poumon, il croit pouvoir affirmer que le carcinoïde bronchique a la même origine que le gastro-intestinal. Alors qu'il admet que l'appareil entérochromaffine provient de l'entoderme, actuellement la conception générale est que les cellules qui le constituent sont issues de la crête neurale, point de vue qui est confirmé par les travaux de *Bensch* et coll. (1965). *Renault* et *Verley* (1973) précisent qu'elles sont disposées tout le long de l'arbre bronchique, surtout au niveau de ses bifurcations, localisation déjà notée par *Basset* et coll. (1971). Ces cellules voient leur affinité pour l'argent ainsi que leur nombre diminuer dès la première année, au point qu'au microscope optique *Tateishi* (1970) ne les retrouve pas chez l'adulte normal, bien qu'il les ait recherchées systématiquement, alors qu'elles y restent objectivables au microscope électronique. C'est à *Watson* et *Berg* (1962) que revient le mérite d'avoir distingué auparavant, par le simple usage du microscope optique, le carcinome à petites cellules des autres tumeurs pulmonaires par le fait «qu'il prend naissance dans les cellules de réserve situées sous la couche épithéliale cylindrique». *Bensch* et coll. (1968) émettent l'hypothèse d'une parenté entre le carcinoïde et le carcinome à petites cellules du poumon. Des études récentes, dont celles de *Pearse* et *Polak* (1971), *Renault* et *Verley* (1973) et surtout d'*Hattori* (1972) confirment que le point de départ de ces tumeurs est le même que celui de la médullosurrénale, du glomus carotidien, de la posthypophyse, des cellules des îlots et des canalicules du pancréas ainsi que des cellules argentaffines de l'estomac et de l'intestin, soit la crête neurale. Comme il persiste dans les diverses publications consultées des discordances entre la densité, l'argentaffinité, la sécrétion et la localisation de ces cellules, il est logique qu'il puisse y avoir une grande variabilité dans l'expression morphologique et biochimique des tumeurs qui en découlent.

c) Manifestations hormonales

C'est *Dobriner* (1952) qui le premier suggère que les surrénales des patients porteurs de cette tumeur fonctionnent qualitativement et quantitativement différemment de celles des sujets affectés d'autres types de cancer. Cette idée est reprise par *Cheng* (1958). *Bornstein* et coll. (1961) rapportent une série de 17 cas associés avec une grande fréquence au diabète, à l'hypertension et au syndrome de Cushing (alcalose hypokaliémique et augmentation du cortisol plasmatique); toutefois *Watson* et *Berg* (1962) ne retrouvent pas de relation aussi nette dans quelques-uns de leurs cas étudiés sous cet angle. Cependant,

Holub et coll. (1961), *Meador* et coll. (1962) découvrent dans une série de mêmes tumeurs une sécrétion d'ACTH augmentée et pensent qu'elle est à l'origine de l'hyperplasie surrénalienne et des manifestations cliniques du syndrome de Cushing. *Azzopardi* et *Williams* (1968) notent dans une revue concernant différentes tumeurs sécrétantes accompagnées d'un syndrome de Cushing que toutes offrent les caractères histologiques des glandes endocrines (phéochromocytomes et tumeurs apparentées, tumeurs endocrines intestinales) sauf une seule: le *carcinome à petites cellules*. Ce sont eux (*Williams* et *Azzopardi*, 1960), qui avaient été les premiers à décrire le syndrome carcinoïde provoqué par cette tumeur. Parmi d'autres cas, citons ceux de *Gownlock* et coll. (1964), *Azzopardi* et *Bellau* (1965) et *Siegenthaler* (1965), qui présentent une augmentation de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) plasmatique et de l'acide 5-hydroxy-indolacétique dans les urines. Il semble donc qu'il existe une sécrétion hormonale identique dans le carcinoïde et le carcinome à cellules en grains d'avoine. L'un et l'autre ont en commun un spectre de sécrétions hormonales encore plus étendu, bien démontré par les travaux de *Silva* et coll. (1974) pour la calcitonine, de *Law* et coll. (1975) pour la gastrine. Selon la revue de *Pearse* (1975), on peut aussi trouver une sécrétion d'ACTH et d'ADH², mais aussi de glucagon, d'insuline, de gonadotropine et de prolactine.

Parfois même, il y a plusieurs sécrétions simultanées, comme dans les deux cas rapportés par *Hirata* et coll. (1976), où ont été mises en évidence de l'ADH, de l'ACTH et de la β MSH. Dans un éditorial du *British Medical Journal* (1977), il est souligné que ce type de cancer produit de l'ACTH non seulement dans la lésion primitive mais aussi dans des régions éloignées du poumon non envahies par le processus néoplasique. Ceci permet de dire à *Bloomfield* et coll. (1977) qu'il y a un stade de synthèse hormonale ou de sécrétion très précoce dans des sites en «prétransformation» maligne, ce qui démontre bien les possibilités endocrines très développées de ces cellules. *Azzopardi* et *Bellau* (1965) se considèrent autorisés à apparenter le carcinome considéré ici et le carcinoïde à une véritable tumeur endocrine, de sorte que, ayant démontré leurs nombreuses affinités morphologiques, ils concluent que le premier représente la forme peu différenciée du second, ce qui est confirmé par *Smith* (1975). Dans leur analyse, *Even* et coll. (1973) mettent en doute cette conception, parce que, pour eux, «les critères histologiques de malignité des carcinoïdes malins sont différents des cancers à petites cellules»; ils soulignent que, si les grains de neurosécrétion témoignent d'une potentialité endocrine, ils ne sont nullement la preuve d'une sécrétion. Ils vont même jusqu'à contester la validité des résultats du dosage

² Pour *Coschia* et coll. (1977) parmi les tumeurs qui sécrètent cette hormone, il s'agit le plus souvent du carcinome en grains d'avoine.

de la sérotonine de certains travaux cités ci-dessus. Bien que des cas de tumeurs malignes non issues de la crête neurale (muco-épidermoïdes des bronches, carcinomes du col utérin et hépatomes) aient été rapportés comme provoquant un syndrome carcinoïde, ils admettent cependant comme plausible une proche parenté entre carcinome du poumon en grains d'avoine et carcinoïde.

Relations entre le système APUD et le Système Endocrinien Diffus

Dans son concept du *système APUD*, Pearse (1969) groupe des cellules originaires de la crête neurale, envisagées sous l'angle de caractéristiques cytochimiques identiques: *Amine Precursor and Uptake Decarboxylase* (APUD) incluant par là même aussi bien certaines glandes endocrines que des tissus non endocriniens (y compris certains groupes de cellules hypothalamo-hypophysaires, Pearse, 1975). Comme les cellules du système APUD sont disséminées à l'état normal dans presque tous les organes, où elles ont été parfois difficiles à démontrer, lorsqu'elles ne font pas partie d'une glande endocrine et à condition qu'elles dérivent de la crête neurale, Pagès (1977) les dénomme *Système Endocrinien Diffus*. Selon cet auteur, les tumeurs qui émanent de telles cellules ont une formule histologique propre et sont classifiables en cinq types bien définis: *carcinoïde* (le plus fréquent), *lobulé* (évoquant un paraganglion), *rubané* (comme les îlots pancréatiques), *fasciculé* (le représentant le plus caractéristique en est le *schwannome*) et enfin le type en *grains d'avoine*. Toutefois ces aspects morphologiques ne sont pas toujours rencontrés à l'état pur, la même tumeur pouvant montrer plusieurs de ces formules histologiques, variant d'un endroit à l'autre. Cette conception est plus restrictive que celle du système APUD puisqu'elle n'englobe pas les glandes endocrines vraies. Pearse et coll. (1974), Pearse (1975), élargissent le concept de cellules à potentiel endocrinien en un système neuroendocrinien puisqu'elles procèdent toutes en fin de compte de la crête neurale³. Tous les syndromes tumoraux qui ont la même origine sont inclus par Bolande (1974) dans les *neurocristopathies*, bien que dans certains cas on n'en puisse fournir la preuve. Pour prouver cette filiation d'autres études sont nécessaires venant compléter les remarquables travaux embryologiques de Le Douarin et coll. (1973).

Rôle possible du cervelet dans la formation des palissades

France (1975), qui a étudié la fréquence des métastases en relation avec leur localisation dans le système nerveux central, trouve que le cervelet par rapport à sa masse est plus souvent envahi que les différents lobes cérébraux. Il faut

³ Seule exception reconnue: les parathyroïdes qui conservent toutefois les caractéristiques cytologiques de la série APUD.

donc penser, comme le suggère *Ask-Upmark* (1956) que le tissu cérébelleux offre des conditions particulières, au même titre que le foie et les surrénales à l'arrêt de cellules néoplasiques. Nos résultats démontrent qu'en plus de présenter un milieu favorable à l'implantation des métastases, le cervelet prédispose celles du cancer à petites cellules du poumon à présenter avec une fréquence démonstrative ces structures histologiques particulières que sont les *palissades* (tableau 3).

Une hypothèse est que ces métastases se développant sur un terrain neuro-ectodermique, retrouvent des potentialités propres aux tumeurs d'essence nerveuse (gliomes, neuroblastome, schwannome). En ce qui concerne l'influence que le milieu peut exercer sur la fonction de certaines souches cellulaires, il y a lieu de signaler la constatation de *Renault et Verley* (1973) que les cellules argentaffines sécrètent plus facilement du glucagon lorsqu'elles sont dans le pancréas, de l'entérokinine lorsqu'elles sont dans le tube digestif. L'influence du milieu sur le plan fonctionnel pourrait-elle, par analogie, jouer également un rôle sur le plan morphologique en ce qui concerne les palissades?

Comme autre hypothèse, il serait possible d'imaginer que c'est grâce à la prolongation de la survie que peut se faire une différenciation des cellules tumorales s'exprimant par la formation de palissades? Notre série comporte trop peu de cas pour que les différentes thérapeutiques appliquées (ayant théoriquement pour conséquence une survie plus longue) fassent apparaître de manière significative des écarts de fréquence des palissades, entre les cas traités et ceux qui ne l'ont pas été (tableau 7). Cette hypothèse ne peut donc provisoirement pas être confirmée.

Importance diagnostique des palissades pour le neuropathologiste

Dans le chapitre des tumeurs du système nerveux central, un certain doute subsiste concernant le point d'origine des 3 tumeurs suivantes, mélanome, lymphome et papillome malin des plexus choroïdes, pour lesquelles il peut être difficile de trancher entre tumeur primitive et métastase.

Nos résultats font apparaître que, dans la fosse postérieure, les métastases

Tableau 7

Traitement	Groupe A	Groupe B
Radiothérapie de la tumeur primitive	7	3
Chimiothérapie	5	5
Radiothérapie + chimiothérapie	2	1
Neurochirurgie	0	2
Abstention thérapeutique	4	6

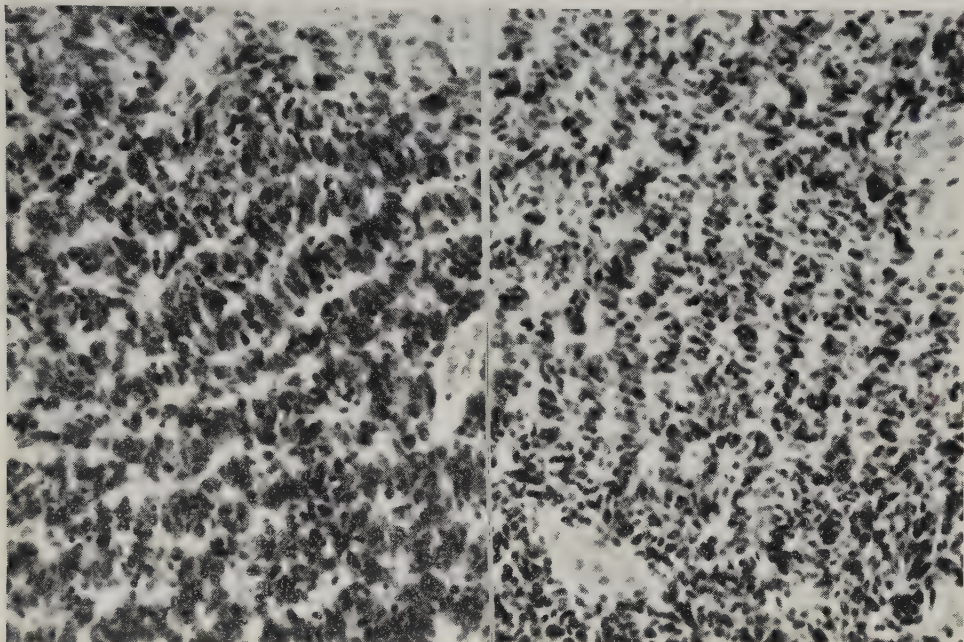


Fig. 6 *A gauche*: A. 821/65. Femme de 58 ans. Métastase cérébelleuse. Nissl, 16 $\times$. — *A droite*: A. 462/68. Homme de 31 ans. Médulloblastome. Hématoxyline-éosine, 16 $\times$.

cérébelleuses du carcinome à petites cellules du poumon en représentent une quatrième possibilité. En effet, pour le neuropathologiste pratiquant des examens biopsiques et de pièces opératoires, il importe de distinguer si les palissades rencontrées dans une néoplasie cérébelleuse sont issues d'un *médulloblastome* (fig. 6), voire d'un autre type de gliome, ou d'une métastase de ce carcinome. Etant donné l'impossibilité histologique de distinguer à laquelle de ces deux tumeurs appartiennent les palissades, des notions cliniques sont indispensables. En faveur du médulloblastome, entre en ligne de compte l'âge du sujet, un enfant ne développant pratiquement jamais un carcinome bronchique. Toutefois ces tumeurs cérébelleuses ne se voient pas exclusivement chez l'enfant: le plus âgé de notre série a 64 ans (T. 16059/72), celui rapporté par *Rubinstein* (1972) 61 ans.

Plus le sujet est âgé, plus une radiographie suspecte du poumon est évocatrice d'une tumeur primitive de cet organe, donc aussi de l'éventualité de métastases cérébelleuses. Le sexe n'est pas déterminant: actuellement la prédominance masculine reste nette pour la tumeur pulmonaire, elle est moins marquée pour le médulloblastome, bien que la proportion soit de 2/1 (*Zülch*, 1956), de 4/3 (*Rubinstein*, 1972).

Pour des spécialistes des tumeurs cérébrales non informés, la distinction entre ces deux diagnostics est quasiment impossible. Ceux à qui nous avons montré nos préparations n'ont pas évoqué la possibilité d'une métastase mais ont diagnostiqué un médulloblastome.

En conclusion, dans le diagnostic différentiel des tumeurs de la fosse postérieure du crâne contenant des palissades, il est capital d'avoir en mémoire que ces formations histologiques existent aussi dans les métastases cérébelleuses du carcinome à petites cellules du poumon.

Résumé

Analyse anatomo-pathologique d'une série de 28 cas de carcinome bronchique à cellules en grains d'avoine, tous porteurs de métastases cérébelleuses et souvent cérébrales. Dans la moitié des cas, celles des métastases localisées dans le cervelet contiennent des *palissades*. Ces formations, *encore non décrites* dans des métastases intracrâniennes, ne peuvent être interprétées comme des artifices, leur fréquence atteignant le 50% des cas.

Il n'y a jamais de palissades dans la tumeur primitive ni dans les métastases extracérébrales de l'ensemble de la série; il y en a quelquefois dans leurs métastases cérébrales. En ce qui concerne l'épidémiologie, l'évolution clinique, la durée de la survie et les localisations extracérébrales, ces 28 cas ne se distinguent pas de ceux de la littérature. Il ressort de celle-ci que les connaissances morphologiques, hormonales et biochimiques de ce type de carcinome tendent à en démontrer l'origine neuroectodermique ainsi que son appartenance au système APUD de même qu'au système endocrinien diffus. Les formations palissadiques décrites représentent un élément morphologique supplémentaire important étayant cette conception, puisqu'elles se rencontrent essentiellement dans les tumeurs du système nerveux, central et périphérique.

Bien que l'auteur ne puisse expliquer la raison de la formation de palissades dans les métastases cérébelleuses, il souligne l'importance qu'il y a, en pratique biopsique courante, de faire le diagnostic histologique différentiel entre certaines tumeurs primitives du système nerveux central, dont le médulloblastome entre autres, et une métastase cérébelleuse de ce type de carcinome pulmonaire.

Summary

Anatomo-pathological examination of 28 bronchic oat-cell carcinoma, all with cerebellar metastases and which are very often cerebral. In half of the cases, these localized cerebellar metastases contain *palisades*. These formations *which haven't been described until now* within intracranial metastases, can't be considered as artefacts as their frequency approaches 50% of the cases.

Neither the primitive tumor nor the extracerebral metastases of the series reveal palisades; sometimes some of them exist in their cerebral metastases. As far as the epi-

demiology, the clinical evolution, the survival time and the extracerebral localization are concerned, these 28 cases are not different from those described in medical literature. The morphological, hormonal and biochemical knowledge we possess about this type of cancer tends to prove its neuroectodermic origin as well as its close relation with both the APUD- and the "endocrinien diffus" systems. The described palisading elements represent another very specific morphological point which tends to support this theory: they appear principally in the tumors of the central and peripheral nervous system.

Although the author is not able to explain the reason of palisades' genesis in cerebellar metastases, he insists on the fact that it is very important – as far as every days' biopsy's study is concerned – to proceed to a differential histological diagnosis in regards to certain primitive tumors of the nervous system (among these the medulloblastoma) and a cerebellar metastasis of this type of bronchic carcinoma.

Key words: Bronchic oat-cell carcinoma, cerebellar metastases, palisades, APUD system.

Bibliographie

- [1] *Altman J.*: Postnatal of the cerebellar cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 163, 427–448 (1975).
- [2] *Ask-Upmark E.*: Metastatic tumors of the brain and their localization. *Acta med. scand.* 154, 1 (1956).
- [3] *Azzopardi J.G.*: Oat-cell carcinoma of the bronchus. *J. Path. Bact.* 78, 513–519 (1959).
- [4] *Azzopardi J.G., Bellau A.R.*: Carcinoid syndrome and oat-cell carcinoma of the bronchus. *Thorax* 20, 393–397 (1965).
- [5] *Azzopardi J.G., Williams E.D.*: Pathology of "nonendocrine" tumors associated with Cushing's syndrome. *Cancer* 22, 274–286 (1968).
- [6] *Basset F., Poirier J., Le Crom M., Turiaf J.*: Etude ultrastructurale de l'épithélium bronchiolaire humain. *Z. Zellforsch.* 116, 425–442 (1971).
- [7] *Bensch K.G., Gordon G.B., Miller L.R.*: Electron microscopic and biochemical studies on the bronchial carcinoid tumor. *Cancer* 18, 592–602 (1965).
- [8] *Bensch K.G., Gorrin B., Pariente R., Spencer H.*: Oat-cell pulmonary cancers. *Cancer* 22, 1168–1172 (1968).
- [9] *Bloomfield G.A., Holdaway I.M., Gorrin B., Ratcliffe J.G., Rees G.M., Ellison M., Rees L.H.*: Lung tumours and aeth production. *Clin. Endocrinol.* 6, 95–104 (1977).
- [10] *Bolande R.P.*: The neurocristopathies. A unifying concept of disease. Arising in neural crest maldevelopment. *Hum. Pathol.* 5, 409–429 (1974).
- [11] *Bornstein P., Nolan J.P., Bernanke D.*: Adrenocortical hyperfunction in association with anaplastic carcinoma of the respiratory tract. *N.E.J.M.* 264, 363–371 (1961).
- [12] *British Medical Journal*: ACTH-secreting lung tumours (Editorial), 1047, April 1977.
- [13] *Cheng C.L., Liu T.C., Lin T.T., Li C.N.*: Cushing's syndrome associated with bronchogenic carcinoma of the lungs. Report of a case with autopsy findings. *Chinese Med. J.* 77, 260–261 (1958).
- [14] *Coscia O., Miller N., Tanaka H., Orth N.*: Ectopic production of antidiuretic hormone (ADH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and β -melanocyte stimulating hormone (β -MSH) by an oat-cell carcinoma of the lung. *Am. J. Med.* 62, 303–307 (1977).
- [15] *Dobriner K.*: Adrenal function and steroid excretion in neoplastic disease. In *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*, vol. 1. Steroid hormones and tumour growth and steroid hormones and enzymes. London, Churchill, 210–224 (1952).
- [16] *Evans R.W.*: Histological appearances of tumours. 2e ed. Edinburgh, London, E.S. Livingstone, 1102–1106 (1966).
- [17] *Even P., Caubarrère I., Boutillier J., Luna D., Brouet G.*: Biologie des carcinoïdes des bronches. *Rev. franç. Mal. Respir.* 1, 239–298 (1973).
- [18] *Feyrter F.*: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. *Wien-Düsseldorf*, W. Maudrich, 231 (1953).
- [19] *France L.H.*: Contribution to the study of 150 cases of cerebral metastases. II. Neuropathological Study. *J. Neurosurg. Sci.* 19, 189–210 (1975).

- [20] *Francini*, zit. nach *Antoni*: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. München und Wiesbaden (1920).
- [21] *Gownlock A.H.*, *Platt D.S.*, *Campbell A.C.P.*, *Wormsley K.G.*: Oat-cell carcinoma of the bronchus secreting 5-hydroxytryptophan. *Lancet* 1, 304–306 (1964).
- [22] *Hattori S.*, *Matsuda M.*, *Tateishi R.*, *Nishihara H.*, *Horai T.*: Oat-cell carcinoma of the lung. Clinical and morphological studies in relation to its histogenesis. *Cancer* 30, 1014–1024 (1972).
- [23] *Hirata Y.*, *Matsukura S.*, *Imura H.*, *Yakura T.*, *Ihjima S.*, *Nagase C.*, *Itch M.*: Two cases of multiple hormone-producing small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 38, 2575–2582 (1976).
- [24] *Holub D.A.*, *Katz F.H.*: A possible etiologic link between Cushing's syndrome and visceral malignancy. *Clin. Res. Proc.* 9, 194 (1961).
- [25] *Kubo O.*, *Kamijo Y.*, *Himuro H.* et al.: Study on the neurinoma in tissue culture. Monolayer culture and organ culture (Japanese). *J. Tokyo Wom. Med. Coll.* 46/2, 149–154 (1976).
- [26] *Kubo O.*, *Kamijo Y.*, *Himuro H.*: Studies on neurinomas and neurofibromas in tissue culture. *Neurologic Surgery* 4/12, 1149–1155 (1976).
- [27] *Law D.H.*, *Liddle G.W.*, *Scott H.W.*, *Tauber S.D.*: Ectopic production of multiple hormones (ACTH, MSH and Gastrin) by a single malignant tumor. *N.E.J.M.* 273, 292–296 (1965).
- [28] *Lauche A.*: Über rhythmische Strukturen in menschlichen Geweben. *Virchows Arch.* 257, 751–764 (1925).
- [29] *Lazorthes G.*: Travaux sur l'anatomie du système nerveux. Toulouse (imp. du Viguié), 33–37 (1955).
- [30] *Le Douarin N.M.*, *Teillet M.A.*: Recherches sur le déterminisme de la migration des cellules issues de la crête neurale. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 277, 1929–1932 (1973).
- [31] *Liebow A.A.*: Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the lower respiratory tract. Section V, 17, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 79–80 (1952).
- [32] *Meador C.K.*, *Liddle G.W.*, *Island D.P.*, *Nicholson W.E.*, *Lucas C.P.*, *Nuckton J.G.*, *Luetscher J.A.*: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "non-endocrine" tissue. *J. clin. Endocrinol.* 22, 693–703 (1962).
- [33] *Murray M.R.*, *Stout A.P.*: Schwann cell versus fibroblast as the origin of the specific nerve sheath tumor. *Am. J. Path.* 46, 41–60 (1940).
- [34] *Pageès A.*: Histologie endocrinienne. Ch. VII, 222–257, Masson Paris, 1977.
- [35] *Pearse A.G.E.*: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormoneproducing cells of the APUD series and the embryologic physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 17, 303–313 (1969).
- [36] *Pearse A.G.E.*, *Polak J.M.*: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* 12, 783–788 (1971).
- [37] *Pearse A.G.E.*, *Polak J.M.*: Endocrine tumours of neural crest origin: neuroblastomas, apudomas and the apud concept. *Med. Biol.* 52, 3–18 (1974).
- [38] *Pearse A.G.E.*, *Polak J.M.*, *Heath C.M.*: Polypeptide hormone production by "carcinoid" apudomas and their relevant cytochemistry. *Virchows Arch. B Cell Path.* 16, 95–109 (1974).
- [39] *Pearse A.G.E.*: Neurocrinopathy, neuroendocrine pathology and the APUD concept. *Z. Krebsforsch.* 84, 1–18 (1975).
- [40] *Pick L.*: Das Ganglioma embryonale sympathicum usw. *Klin. Wochenschr.* 12 (1912).
- [41] *Ramon y Cajal S.*: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Ed. franç. (L. Azoulay), Paris, A. Maloine (Edit.), 2, 734–735 (1911).
- [42] *Renault P.*, *Verley J.M.*: Les tumeurs carcinoïdes des bronches. Structure (microscopie optique et électronique); nosologie. *Rev. franç. Mal. Respir.* 1, 211–238 (1973).
- [43] *Rubinstein L.J.*, *Conley F.K.*, *Herman M.M.*: Studies on experimental malignant nerve sheath tumors maintained in tissue and organ culture systems. I. Light microscopy observations. *Acta neuropath. (Berl.)* 34, 277–291 (1976).
- [44] *Rubinstein L.J.*: Tumors of the central nervous system. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C. 1972.
- [45] *Russell D.S.*, *Rubinstein L.J.*: Pathology of tumours of the nervous system. 3e ed., Ed. Arnold Ltd., London, 266–269 (1971).
- [46] *Salzer D.C.*, *Salzer W.R.*, *Eggleston J.C.*: Bronchial carcinoid tumors. *Cancer* 36, 1522–1537 (1975).
- [47] *Siegenthaler (von) D.*, *Merki W.*, *Funk H.U.*, *Hedinger C.*, *Pletscher A.*: Atypisches Kar-

- zinoidsyndrom bei kleinzelligem Bronchuskarzinom. Schweiz. med. Wochenschr. 95, 869–876 (1965).
- [48] Silva O.L., Becker K.L., Primack A., Doppman J., Snider R.H.: Ectopic secretion of calcitonin by oat-cell carcinoma. N.E.J.M. 290, 1122–1124 (1974).
- [49] Smith L.H.: Oat cell carcinoma as a malignant apudoma. J. thorac. cardiovasc. Surg. 70, 147–151 (1975).
- [50] Stoeber P., Cussac Y., Porte A., Le Gal Y.: Ultrastructure of anaplastic bronchial carcinomas. Cancer 20, 286–294 (1967).
- [51] Stork J.: Kleinhirnwurmatrophie und chronischer Alkoholismus. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 99, 40–82 (1967).
- [52] Takeuchi J., Uchida Y., Handa H.: Palisade formation of human neurinoma cells cultured in vitro. Arch. jap. Chir. 42, 3–15 (1973).
- [53] Takita H., Brugarolas A., Marabella P., Vincent R.G.: Small cell carcinoma of the lung. Clinicopathological studies. J. thorac. cardiovasc. Surg. 66, 472–477 (1973).
- [54] Tateishi R.: Pathology of bronchial carcinoid tumor. Proc. Symposia on Cancer (in Japanese), Osaka, 169–175 (1970).
- [55] Vandevelde M., Higgins R.J., Greene C.E.: Neoplasms of mesenchymal origin in the spinal cord and nerve roots of three dogs. Vet. Pathol. 13, 47–58 (1976).
- [56] Watson W.L., Berg J.W.: Oat cell lung cancer. Cancer 15, 759–768 (1962).
- [57] Williams E.D., Azzopardi J.G.: Tumours of the lung and the carcinoid syndrome. Thorax 15, 30–36 (1960).
- [58] Zülch K.J., Christensen E.: Handbuch der Neurochirurgie. Dritter Band. Pathologische Anatomie der Raumbeengenden intrakraniellen Prozesse. Springer, Berlin, 72–75 (1956).

Adresse de l'auteur:

Dr. Claude Groux

Division de neuropathologie, Institut de Pathologie
40, boulevard de la Cluse
1200 Genève

